

## 딜티아젠프와 아세부토롤의 약물상호작용

범진필\* · 최준식#

조선대학교 약학대학, \*조선간호대학

(Received August 9, 2001; Revised September 14, 2001)

## Pharmacokinetic Interactions of Diltiazem and Acebutolol

Jin Pil Burm\* and Jun Shik Choi#

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

Chosun Nursing College, Kwangju 500-140, Korea

**Abstract** — Acebutolol is almost absorbed after oral administration, but its bioavailability is reduced because of considerable first-pass metabolism through the gastrointestinal tract and liver. The purpose of this study was to report the pharmacokinetic changes of acebutolol (15 mg/kg, oral) and its main metabolite, diacetolol in rabbits pretreated (15 mg/kg, oral) and coadministered (15 mg/kg, S.C., bid for 3 days) with diltiazem. The plasma concentration and area under the plasma concentration-time curves (AUC) of acebutolol and diacetolol were significantly increased in rabbits pretreated and coadministered with diltiazem. The elimination rate constant ( $K_{el}$ ) and total body clearances ( $CL_r$ ) of acebutolol and diacetolol were significantly decreased and half-life of those were significantly prolonged in the rabbit. Metabolite percentage rate of diacetolol to the plasma concentration of total acebutolol in rabbits pretreated and coadministered with diltiazem were significantly decreased. The results suggest that the dosage of acebutolol should be adjusted when the drug would be administered chronically with diltiazem in a clinical situation.

**Keywords** □ Acebutolol, diacetolol, diltiazem, pharmacokinetics

Acebutolol은 비교적 심장에 선택적으로 작용하는  $\beta_1$ -adrenoceptor 차단제로서 고혈압 치료에 빈용되고 있는 약물이다.<sup>1-3)</sup> Acebutolol은 경구 투여후 위장에서 흡수가 되어 전신에 분포하며, 위장 및 간장에서 초회 통과효과를 받아 생체이용률이 감소되며<sup>4,5)</sup> 주로 간장에서 acetylation되어 활성대사체인 diacetolol로 대사되며, 이 대사체는 소실반감기는 acebutolol보다 더길다.<sup>6-8)</sup> Acebutolol과 diacetolol은 요로 각각 약 30%와 50%의 비율로 배설되며, 또한 담즙으로 배설되어 장간순환을 하며 변으로 각각 같은 비율로 배설된다.<sup>9-11)</sup>

Diltiazem은 칼슘채널차단제로서 혈관이완작용이 있어 고혈압, 협심증 및 부정맥 치료에 광범위하게 사용하고 있다. 특히 신성고혈압 치료에 diltiazem과

acebutolol이 병용투여 될 경우에 이 약물의 동태학적 상호작용을 검토하여 투여설계를 하면 효과적인 치료 및 고혈압의 합병증을 예방할 수 있다. Acebutolol과의 상호작용 보고는 hydralazine,<sup>12)</sup> sulfinpyrazone,<sup>13)</sup> food<sup>14)</sup> 외에는 거의 없는 실정이다.

저자들은 diltiazem 동시투여와 3일간 전처리한 상태에서 acebutolol과 주 대사체인 diacetolol의 혈장농도,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC, 생체이용률, 반감기 및 전신클리어런스 등 약물동태를 연구 검토하여 임상에서 안전하고 효율적인 투여계획을 위한 기초 자료로 활용하고자 한다.

### 실험 방법

**시료, 시약 및 기기** — Acebutolol, diacetolol과 HPLC 분석시 내부표준물질로 사용한 triamterene은 Sigma

# 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 062-230-6365 (팩스) 062-222-5414

(St. Louis, MO, USA) 제품을 사용하였다.

HPLC System은 Waters Co. (Milford, MA, USA)의 Waters 1515 isocratic HPLC pump, Waters 717 plus Autosampler, Waters 2487 Dual  $\lambda$  Absorbance Detector, Symmetry C<sub>18</sub> column을 사용하였고, syringe pump는 Sage Instruments (Boston, MA, USA)의 Model 341B를, vortex mixer는 Scientific Industries (Bohemia, N.Y., USA) 그리고 centrifuge는 Abbott (Abbott Park, TM, U.S.A) 기기를 사용하였다.

**실험 동물** - 일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 New Zealand White계 웅성 토끼를 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 25% 우레탄, 4 ml/kg을 피하주사하여 마취시켜 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관을 삽입하여 혈액을 채취하였으며 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 헤파린(75 U/ml)을 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리 식염수를 등속주입 펌프를 통하여 보충해주었다.

**약물투여 및 시료채취** - Diltiazem 동시투여군은 diltiazem과 acebutolol을 증류수에 용해시켜 각각 15 mg/5 ml/kg를 경구투여하였다. diltiazem 전처리군은 diltiazem 15 mg/5 ml/kg을 1일 2회 3일간 피하주사로 전처리 한 후, acebutolol 15 mg/5 ml/kg과 diltiazem를 병용 경구투여하였다. 혈액은 15, 30분, 1, 2, 4, 6, 9, 12 및 24 시간에 1.5 ml를 채혈하여 6,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 혈장 0.5 ml를 취해 분석시까지 냉동 보관하였다.

**Acebutolol 및 diacetolol의 분석** - 혈장중 acebutolol 및 diacetolol 분석은 Buskin등<sup>15)</sup>의 방법을 수정하여 측정하였다. 채취한 혈장에 내부표준물질인 triamterene(2  $\mu$ g/ml) 0.1 ml와 1 M NaOH 0.2 ml를 넣고 2초간 vortex한 후 ether 4 ml를 가하고 15분 동안 추출하였다. 이 혼합액을 3,000 rpm에서 5분간 원심분리한 다음 유기용매층 3.5 ml를 다른 시험관으로 옮기고, N<sub>2</sub> 상에서 증발시켰다. 그 잔사에 0.05% 인산 0.2 ml를 넣고 vortex mixer로 1.5분간 용해시킨 후 3분간 6,000 rpm에서 원심분리시킨 후, 50  $\mu$ l를 HPLC에주입하였다.

검량곡선은 acebutolol은 100, 200, 400, 800, 1600 ng/ml 해당량을, diacetolol은 20, 50, 100, 200, 400 ng/ml 각각 시험관에 50  $\mu$ l씩 넣어 질소기류하에서 증발시킨 후, 정상 가토에서 채취한 혈장 0.5 ml를 가하

여 vortex mixer로 2분 동안 녹인 후 위의 정량방법과 동일한 방법으로 정량하여 검량곡선을 작성하였다.

HPLC 조건은 칼럼은 Symmetry C<sub>18</sub> column, mobile phase는 acetonitril : water : 0.1M Phosphate Buffer (pH=4) (22 : 68 : 10 v/v/v) 비율로 섞고 degas한 후 사용하였으며, flow rate는 1.0 ml/min으로 UV 흡광도 243 nm에서 측정하였다. 혈장 중 acebutolol, diacetolol 및 내부표준물질의 분리가 양호하였다.

**약물동태학 분석** - 약물동태학 해석은 noncompartmental pharmacokinetic analysis으로 Lagrange방법을 사용한 LAGRAN computer program<sup>16)</sup>을 이용하였다.

무한대까지의 혈중농도곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 trapezoidal rule에 의한 오차를 줄이기 위해 LAGRAN에 의해 계산하였다. 최고혈중농도(C<sub>max</sub>)와 최고혈중농도 도달시간(T<sub>max</sub>)은 실험동물 각 개체의 실제 측정치에서 구했으며, 소실속도정수(K<sub>el</sub>)는 배설상의 혈중농도의 regression분석에 의해, 반감기(t<sub>1/2</sub>)는 0.693/K<sub>el</sub>, 전신 클리어런스(CL<sub>r</sub>)는 투여용량/AUC로 구했다. 그리고 동시투여군과 전처리군의 상대적 생체이용율은 동시투여군과 전처리군의 AUC에 대한 대조군 AUC의 백분율로 구했다.

**Diacetolol 대사체 백분율** - Diltiazem 동시투여 및 전처리 후 혈중 총 acebutolol농도에 대한 diacetolol 대사체 백분율은 다음 식에 의해 구했다.

$$\text{Metabolite percentage rate (\%)} = \frac{\text{Plasma concentration of diacetolol}}{\text{Total acebutolol (acebutolol+diacetolol)}} \times 100$$

**통계 처리** - 각 약물동태학적 파라메타의 유의성 검정은 unpaired Student's t-test로 적용하여 처리하였다. 모든 data는 평균값(Mean)±표준편차(S.D.)로 나타내었다.

### 실험결과 및 고찰

**Acebutolol과 diacetolol의 혈장농도** - Diltiazem과 동시투여 및 전처리 후 acebutolol과 주 활성 대사체인 diacetolol의 평균 혈장농도는 각각 Fig. 1 및 Fig. 2와 같다. 혈장농도 추이는 2-exponential decay를 나타내고 있으며, 대조군에 비해 혈장농도가 각각 유의

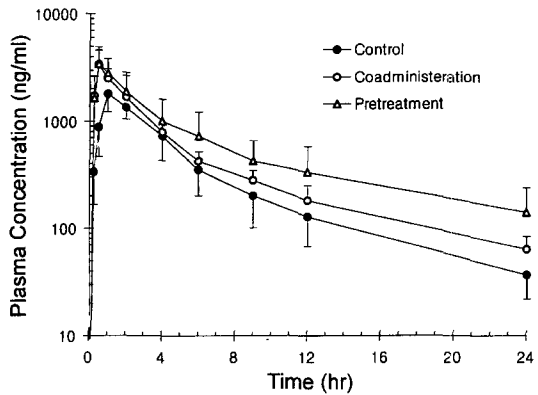


Fig. 1 - Plot of plasma concentration of acebutolol in rabbits pretreated and coadministered with diltiazem. Mean  $\pm$  S.D. (n=7). ● ; Control, ○ ; Group coadministered with diltiazem, △ ; Group pretreated with diltiazem.

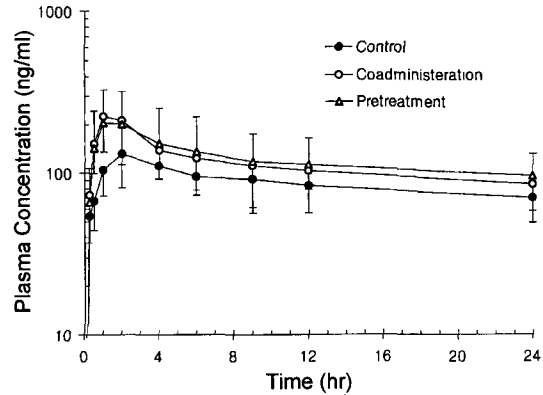


Fig. 2 - Plot of plasma concentration of diacetolol in rabbits pretreated and coadministered with diltiazem. Mean  $\pm$  S.D. (n=7). ● ; Control, ○ ; Group coadministered with diltiazem, △ ; Group pretreated with diltiazem.

성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )있게 증가하였다.

**Acebutolol 약물동태학 파라메타** - Diltiazem과 동시 투여 및 전처리 후 acebutolol 약물동태학 파라메타는 Table I과 같다. 소실속도정수( $K_{el}$ )값은 대조군에서  $0.120 \pm 0.024 \text{ hr}^{-1}$ 이었으며 동시투여군과 전처리군에서  $0.097 \pm 0.012 \text{ hr}^{-1}$ 과  $0.085 \pm 0.027 \text{ hr}^{-1}$ 로 각각 유의성 ( $p < 0.05$ )있게 감소하였으며, 반감기( $t_{1/2}$ )는 대조군에서  $5.76 \pm 0.98 \text{ hr}$ 에서 동시투여군과 전처리군에서  $7.14 \pm 1.27 \text{ hr}$ 과  $8.15 \pm 2.58 \text{ hr}$ 로 각각 유의성( $p < 0.05$ )있게 연장되었다.  $C_{max}$ 와  $T_{max}$ 는 대조군에 비해 동시투여군과 전처리군에서 각각 유의성( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ )있게 증가하고 단축되었다. 전신클리어런스( $CL_t$ )는 대조군에서  $1.90 \pm 0.27 \text{ L/hr/kg}$ 이었으며 동시

투여군과 전처리군에서  $1.31 \pm 0.31 \text{ L/hr/kg}$ 과  $0.94 \pm 0.19 \text{ L/hr/kg}$ 로 각각 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )있게 감소하였다. 그 결과 혈장농도곡선하면적(AUC)이  $8234 \pm 1737 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ 에서  $10539 \pm 2525 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ 과  $12516 \pm 3172 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ 으로 각각 유의성( $p < 0.05$  및  $p < 0.01$ )있게 증가하여, 상대적 생체이용율이 diltiazem 동시투여군과 전처리군에서 각각 128%와 152%로 증가하였다.

**Diacetolol 약물동태학 파라메타** - Diltiazem과 동시 투여 및 전처리 후 주 대사체인 diacetolol 약물동태학 파라메타는 Table II와 같다.  $K_{el}$ 값은 대조군에서  $0.019 \pm 0.003 \text{ hr}^{-1}$ 이었으며 전처리군에서  $0.013 \pm 0.004 \text{ hr}^{-1}$ 로 유의성( $p < 0.05$ )있게 감소하였으며,  $t_{1/2}$ 는

Table I - Pharmacokinetic parameters of acebutolol in rabbits pretreated and coadministered with diltiazem

Parameters	Control	Diltiazem	
		Coadministration	Pretreatment
$K_{el}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$0.120 \pm 0.024$	$0.097 \pm 0.012^*$	$0.085 \pm 0.027^*$
$t_{1/2}$ (hr)	$5.76 \pm 0.98$	$7.14 \pm 1.27^*$	$8.15 \pm 2.58^*$
$C_{max}$ (ng)	$1836 \pm 278$	$3412 \pm 535^{**}$	$3511 \pm 624^{**}$
$T_{max}$ (min)	$55.8 \pm 12.8$	$38.4 \pm 9.99^*$	$34.4 \pm 9.82^*$
$V_{dss}$ (L/kg)	$11.7 \pm 2.79$	$8.93 \pm 1.98$	$8.82 \pm 2.46$
$CL_t$ (L/hr/kg)	$1.90 \pm 0.27$	$1.31 \pm 0.31^*$	$0.94 \pm 0.19^{**}$
AUC (ng/ml · hr)	$8234 \pm 1737$	$10539 \pm 2525^*$	$12516 \pm 3172^{**}$
R.B. (%)	100	128	152

Mean  $\pm$  S.D (n=7). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .  $K_{el}$ , elimination rate constant;  $t_{1/2}$ , half-life;  $C_{max}$ , peak concentration;  $T_{max}$ , time of peak concentration;  $V_{dss}$ , volum of distribution at steady state;  $CL_t$ , total body clearance; AUC, area under the plasma concentration-time curve from time zero to time infinity; R.B., relative bioavailability compared to control.

대조군에서  $36.5 \pm 5.49$  hr에서  $51.4 \pm 9.78$  hr로 유의성( $p < 0.05$ )있게 연장되었다.  $C_{max}$ 와  $T_{max}$ 는 대조군에 비해 동시투여군과 전처리군에서 각각 유의성( $p < 0.05$ )있게 증가하고 단축되었다.  $CL_t$ 는 대조군에서  $2.62 \pm 0.67$  L/hr/kg이었으며 동시투여군과 전처리군에서  $1.73 \pm 0.48$  L/hr/kg과  $1.49 \pm 0.24$  L/hr/kg로 각각 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )있게 감소하였다. 그 결과 AUC가  $5731 \pm 1428$  ng/ml · hr에서  $7450 \pm 1829$  ng/ml · hr과  $8539 \pm 2144$  ng/ml · hr으로 각각 유의성( $p < 0.05$  및  $p < 0.01$ )있게 증가하여, 상대적 생체이용율이 diltiazem 동시투여군과 전처리군에서 각각 130%와 149%로 증가하였다.

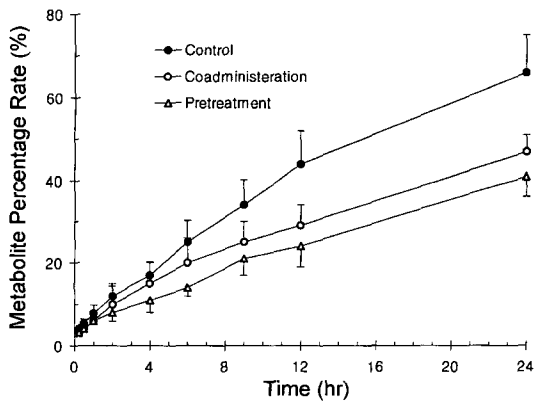


Fig. 3 - Metabolite percentage rate of diacetolol to the plasma concentration of total acebutolol in rabbits pretreated and coadministered with diltiazem. Mean  $\pm$  S.D. (n=7). ●; Control, ○; Group coadministered with diltiazem, △; Group pretreated with diltiazem.

**Diacetolol 대사체 백분율** - Diltiazem 동시투여 및 전처리 후 혈중 총 acebutolol농도에 대한 diacetolol 대사체 백분율은 Fig. 3과 같다. 평균 대사체 백분율이 대조군에서  $23.9 \pm 6.52$  %에서 동시투여군과 전처리군에서  $17.7 \pm 2.78$  %와  $14.7 \pm 3.49$  %로 각각 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )있게 diltiazem에 의해 acebutolol의 대사가 억제되었다.

Diltiazem은 칼슘채널차단제로서 혈청 중 칼슘농도의 변화없이 세포외액에 있는 칼슘이 심근세포와 혈관 평활근세포막을 통과하는 통로를 차단하고 심장근육과 혈관평활근의 수축과정을 차단하여 심장 수축력을 감소시키고 전신의 동맥과 관상동맥을 이완시켜 혈관을 이완하며 또한 신혈관을 이완하여 신장으로 혈액 유입을 증가시키고 사구체여과율과 신나트륨 배설을 증가시켜 신장 혈압을 저하시키므로 동맥성 고혈압에 1차 선택약으로 사용한다.<sup>17,18</sup> 치료역이 좁은 acebutolol은 다른 약물과 병용투여시 유해작용을 초래할 가능성이 높기 때문에, 상호작용은 임상에서 매우 중요하다.

Diltiazem 동시투여 및 전처리한 가토에서  $K_{el}$  값은 대조군에 비해 각각 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 감소하였으며,  $t_{1/2}$ 는 대조군에서  $5.76 \pm 0.98$  hr에서 동시투여군과 전처리군에서  $7.14 \pm 1.27$  hr과  $8.15 \pm 2.58$  hr로 각각 유의성 ( $p < 0.05$ )있게 연장되었다.  $C_{max}$ 와  $T_{max}$ 는 대조군에 비해 동시투여군과 전처리군에서 각각 유의성 ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ )있게 증가하고 단축되었다. Diltiazem 동시투여 및 전처리한 가토에서 acebutolol 혈장농도와 AUC는 유의성있게 증가되었다. 이러한 결과는 diltiazem과 antipyrine,<sup>19</sup> theophylline,<sup>20</sup> propranolol<sup>21</sup>의 상호작용의 결과와 같았다. Diltiazem에 의

Table II - Pharmacokinetic parameters of diacetolol in rabbits pretreated and coadministered with diltiazem

Parameters	Control	Diltiazem	
		Coadministration	Pretreatment
$K_{el}$ ( $hr^{-1}$ )	$0.019 \pm 0.003$	$0.018 \pm 0.002$	$0.013 \pm 0.004^*$
$t_{1/2}$ (hr)	$36.5 \pm 5.49$	$38.5 \pm 6.48$	$51.4 \pm 9.78^*$
$C_{max}$ (ng)	$147.3 \pm 24.8$	$208.2 \pm 49.2^*$	$213.6 \pm 59.4^*$
$T_{max}$ (min)	$150.0 \pm 46.8$	$111.6 \pm 29.1^*$	$94.2 \pm 19.8^*$
$V_{dss}$ (L/kg)	$13.10 \pm 3.27$	$9.33 \pm 2.10^*$	$11.21 \pm 3.21$
$CL_t$ (L/hr/kg)	$2.62 \pm 0.67$	$1.73 \pm 0.48^*$	$1.49 \pm 0.24^{**}$
AUC (ng/ml · hr)	$5731 \pm 1428$	$7450 \pm 1829^*$	$8539 \pm 2144^{**}$
R.B. (%)	100	130	149

Mean  $\pm$  S.D (n=7). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .  $K_{el}$ , elimination rate constant;  $t_{1/2}$ , half-life;  $C_{max}$ , peak concentration;  $T_{max}$ , time of peak concentration;  $V_{dss}$ , volum of distribution at steady state;  $CL_t$ , total body clearance; AUC, area under the plasma concentration-time curve from time zero to time infinity; R.B., relative bioavailability compared to control.

해 acebutolol의 전신클리어란스가 유의성있게 감소되었는데 이는 digoxin,<sup>22)</sup> acetyldigoxin,<sup>23)</sup> encainide<sup>24)</sup>에서와 같은 결과를 보여주었다. 그러나 hydralazine,<sup>12)</sup> sulfipyrazone<sup>13)</sup> 및 food<sup>14)</sup>는 acebutolol의 약물동태학 파라메타에 영향을 주지 않았다고 보고되었다. Diltiazem 동시투여 및 전처리 후 혈중 총 acebutolol 농도에 대한 diacetolol 대사체 백분율은 각각 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )있게 억제되었다.

이상의 결과에서 diltiazem에 의한 acebutolol의 혈중농도 및 AUC의 증가는 hepatic oxidative metabolism의 억제에 의한 전신클리어란스의 감소<sup>25)</sup>에 기인한 것으로 사료된다. Diltiazem과 acebutolol의 병용투여시는 acebutolol의 치료역이 좁아 부작용이 일어날 가능성이 있으며 임상에서 diltiazem과 acebutolol은 병용으로 장기간 투여됨으로 diltiazem이 acebutolol의 약물동태에 더 큰 영향을 줄 것으로 생각됨으로 체내 상호작용의 연구가 더욱 필요하다고 사료된다.

## 결 론

Diltiazem 동시투여(15 mg/kg) 및 전처리(15 mg/kg, 1일 2회, 3일간)한 가토에서 acebutolol(15 mg/kg)을 경구투여한 후 약물동태학 상호작용은 다음과 같다.

1. Acebutolol과 주 대사체인 diacetolol의 혈장농도는 대조군에 비해 각각 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )있게 증가하였다.

2. Acebutolol의  $K_e$ 값은 동시투여군과 전처리군에서 각각 유의성( $p < 0.05$ )있게 감소하였으며,  $t_{1/2}$ 는 유의성( $p < 0.05$ )있게 연장되었다.  $CL_r$ 는 각각 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )있게 감소하였으며, 그 결과 AUC 유의성( $p < 0.05$  및  $p < 0.01$ )있게 증가하여, 상대적 생체이용율이 diltiazem 동시투여군과 전처리군에서 각각 128%와 152%로 증가하였다.

3. 주 대사체인 diacetolol의  $K_e$ 값은 전처리군에서 유의성( $p < 0.05$ )있게 감소하였으며,  $t_{1/2}$ 는 유의성( $p < 0.05$ )있게 연장되었다.  $CL_r$ 는 동시투여군과 전처리군에서 각각 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )있게 감소하였으며 그 결과 AUC가 증가하여, 상대적 생체이용율이 diltiazem 동시투여군과 전처리군에서 각각 130%와 149%로 증가하였다.

4. Diltiazem 동시투여 및 전처리 후 혈중 총 acebutolol농도에 대한 diacetolol 대사체 평균 백분율은

대조군에서  $23.9 \pm 6.52$  %에서 동시투여군과 전처리군에서  $17.7 \pm 2.78$  %와  $14.7 \pm 3.49$  %로 각각 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )있게 diltiazem에 의해 acebutolol의 대사가 억제되었다.

## 문 헌

- 1) Alhenz-Gelas, E., Plouin, P. F., Ducrocq, M. B., Corvol, P. E. and Menard, J. : Comparison of the antihypertensive and hormonal effects of a cardioselective beta-blocker acebutolol and diuretics in essential hypertension. *Am. J. Med.* **64**, 1005 (1978).
- 2) Martin, M. A., Phillips, C. A. and Smith, A. J. : Acebutolol in hypertension a double blind trial against placebo. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **6**, 351 (1978).
- 3) Baker, P. G. and Goulton, J. A. : Multicentre study of a once daily dosage of acebutolol in the treatment of hypertension in general practice. *J. Int. Med. Res.* **7**, 201 (1979).
- 4) Roux, A., Flouvat, B., Chau, N. P., Letac, B. and Lucsko, B. : Pharmacokinetics of acebutolol after intravenous bolus administration. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **9**, 215 (1980).
- 5) Mclean, A. J., Mcnamara, R. J., Souich, P. D., Gibaldi, M. and Lalka, D. : Food, splanchnic blood flow and bioavailability of drugs subject to first pass metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* **24**, 5 (1978).
- 6) Basil, J. and Jordan, R. : Pharmacological properties of diacetolol, a major metabolite of acebutolol. *Eur. J. Pharmacol.* **80**, 47 (1982).
- 7) Roux, A., Flouvat, B., Chau, N. P., Letac, B. and Luckso, M. : Pharmacokinetics of acebutolol after intravenous bolus administration. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **9**, 215 (1980).
- 8) Flouvat, B., Roux, A. and Chau, N. P. : Pharmacokinetics and bioavailability of diacetolol, the main metabolite of acebutolol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **19**, 276 (1981).
- 9) George, C. F. and Gruchy, B. S. : Elimination of drugs by active intestinal transport. *J. Pharm. Pharmacol.* **31**, 643 (1979).
- 10) Gulaid, A. A., James, I. M. and Kaye, C. M. : The Pharmacokinetics of acebutolol in man, following the oral administration of acebutolol as a single dose and

- during and after repeated oral dosing. *Biopharm. Drug Dispos.* **2**, 103 (1981).
- 11) Gabriel, R., Kaye, C. M. and Sankey, M. G. : Preliminary observations on the excretion of acebutolol and its acetyl metabolite in the urine and feces of man. *J. Pharm. Pharmacol.* **33**, 386 (1981).
  - 12) Jack, D. B., Kendall, M. J., Dean, S. Laughler, S. J. and Zaman, R. : The effect of hydralazine on the pharmacokinetics of three different beta-adrenoceptor antagonists: metoprolol, nadolol, and acebutolol. *Biopharm. Drug Dispos.* **3**, 47 (1982).
  - 13) Patard, O., Mier, F., Carbon, C., Roux, A. and Flouvat, B. : Sulfinpyrazone does not alter the pharmacokinetics of acebutolol. *J. Cardio. Pharm.* **3**, 403 (1981).
  - 14) Zaman, B., Wilkins, M. R., Kendall, M. J. and Jack, D. B. : The effect of food and alcohol on the pharmacokinetics of acebutolol and its metabolite, diacetolol. *Biopharm. Drug Dispos.* **5**, 91 (1984).
  - 15) Buskin, J. N., Upton, R. A., Jones, R. and Williams, R. L. : High performance liquid chromatography assay of acebutolol and its metabolites in plasma and urine. *J. Chromatogr.* **230**, 438 (1982).
  - 16) Rocci, M. L. and Jusko, W. J. : LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis. *Computer Programs in Biomedicine.* **16**, 203 (1983).
  - 17) Scholz, H. : Pharmacological aspects of calcium channel blockers. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **10** (Suppl 3), 869 (1997).
  - 18) Epstein, M. : Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics. *Am. J. Kidney Dis.* **16** (Suppl 1), 10 (1990).
  - 19) Carrum, G., Eagam, J. M. and Abemethy, D. R. : Diltiazem treatment impairs hepatic drug oxidation of antipyrine. *Clin. Pharmacol. Ther.* **40**, 140 (1986).
  - 20) Susan, M. S., John, A. P. and Timothy, H. S. : Effect of calcium channel blockers on theophylline disposition. *Clin. Pharmacol. Ther.* **44**, 29 (1988).
  - 21) Kazierad, D. J., Richard, L. L. and Michael, B. : The effect of diltiazem on the disposition of encainide and its active metabolites. *Clin. Pharmacol. Ther.* **46**, 668 (1989) .
  - 22) Kuhlmann, J. : Effects of verapamil, diltiazem, and nifedipine on plasma levels and renal excretion of digitoxin. *Clin. Pharmacol. Ther.* **38**, 667 (1985).
  - 23) Carruthers, G., David, J. F. and David, G. B. : Synergistic adverse hemodynamic interaction between oral verapamil and propranolol. *Clin. Pharmacol. Ther.* **46**, 469 (1989).
  - 24) Kuhlmann, J. : Effects of nifedipine and diltiazem on plasma levels and renal excretion of beta-acetyldigoxin. *Clin. Pharmacol. Ther.* **37**, 150 (1985) .
  - 25) Park, J. M., Lee, J. H., Choi, J. S. and Burm, J. P. : Pharmacokinetics of phenytoin in rabbits pretreated with diltiazem. *Kor. J. Clin. Pharm.* **3**, 139 (1993).